ITEM 202 : GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

Cellules souches hématopoïétiques (CSH) = cellules **multipotentes** capables de s'auto-renouveler et de se différencier en cellules sanguines spécialisées : division asymétrique des CSH en une cellule mère identique à la CSH de départ et en une cellule progénitrice assurant le renouvellement des cellules lymphoïdes et myéloïdes.
- Majoritairement quiescentes en situation physiologique → multiplication rapide en cas de stress (hémorragie, aplasie…)
- Phénotype : **CD34+, CD38-, absence de marqueur de lignée myéloïde ou lymphoïde.**
- **Niche** (majorité des CSH) = micro-environnement localisé dans la moelle osseuse, en interaction avec les cellules environnantes (cellules endothéliales, ostéoblastes, cellules souches mésenchymateuses…)
- Circulation :
  - ***Homing*** = capacité de migration dans la moelle osseuse : par des **chimiokines** (**CXCL12**, via le récepteur **CXCR4** et des **molécules d'adhérence** (**sélectines, intégrines**) exprimées par les cellules endothéliales médullaires.
  - **Mobilisation** = migration hors de la moelle osseuse : via des facteurs de croissance granulocytaires (**G-SCF**) ± **inhibiteur de CXCR4** (**plerixafor**).

Il ne faut pas confondre la notion de cellule souche multipotente avec les notions suivantes :
- Cellules souches totipotentes = ovule fécondé ou cellules issues des premières divisions de cet œuf jusqu'au J4, une de ces cellules peut former un individu complet.
- Cellules souches pluripotentes = cellules souches embryonnaires ne pouvant pas former un individu complet, mais pouvant se transformer en un des trois feuillets embryonnaires.
- Cellules souches multipotentes = cellules présentes chez l'embryon ou chez l'adulte pouvant produire plusieurs types de cellules différenciés.
- Cellules souches unipotentes = cellules ne pouvant produire qu'un seul type cellulaire, mais conservant sa capacité d'auto-renouvellement.

AUTO-GREFFE

= Réinjection de cellules souches hématopoïétiques **autologues** chez le patient pour permettre la réalisation d'une chimiothérapie intensive : prévient le risque d'aplasie prolongée fatale en l'absence de greffe.
- **Traitement de consolidation**, généralement proposé aux patients **en bonne réponse** à l'issue d'un traitement d'induction, en 1re ligne de traitement ou en rechute : hémopathies lymphoïdes (myélomes, lymphomes).
- Généralement réservé aux patients non âgés < 65 ans, en bon état général.
- Principales indications = myélome et lymphomes.

Recueil des CSH	= Par **cytaphérèse** après **stimulation par G-CSF ± plerixafor** pendant 4-5 jours. - Possibilité de recueil en une ou plusieurs fois selon le taux de cellules CD34+ circulantes. - **Conservées en azote liquide** jusqu'au jour de la greffe. → Réalisé après plusieurs cycles de chimiothérapies à dose conventionnelle (limite le risque de contamination du greffon par des cellules tumorales).
Conditionnement pré-greffe	= Chimiothérapie intensive profondément aplasiante car la sortie d'aplasie chimio-induite aide à la mobilisation des CSH : - Myélome : **melphalan.** - Lymphome : polychimiothérapie par **aracytine, étoposide, melphalan.** - Parfois associé à une **irradiation corporelle totale.**
Réinjection des CSH	- Dans les 24-48 h après la fin du conditionnement. - Réinjection rapide (1-2 h), sous forme d'une transfusion sanguine. - Migration des CSH vers la moelle osseuse grâce à la propriété de *homing.*
Gestion de l'aplasie	= Période d'aplasie jusqu'à la prise du greffon = **10 à 15 jours.** - **Neutropénie** : chambre à flux laminaire (non systématique), antibiothérapie large spectre ciblant les bacilles Gram négatifs et les Cocci Gram positifs si fièvre (bêtalactamines ± aminosides). - **Anémie** : transfusion de **CGR irradiés** si Hb < 8. - **Thrombopénie** : transfusion de **CPA irradiés** selon la numération plaquettaire, le seuil transfusionnel est défini pour chaque patient en fonction du rapport bénéfice/risque (en général si plaquettes < 20 G/L). - **Facteurs de croissances** (**G-CSF**) en cas de pathologie lymphoïde (myélome, lymphome).
Complications précoces	- **Risque infectieux** : bactérien ou viral surtout, plus rarement fongique → isolement, prélèvements, ATB probabiliste si fièvre. - **Risque hémorragique** (notamment rétinien et cérébral) → transfusion de CP au minimum 3x/semaine. - **Risques liés à l'anémie** → transfusion de CGR si Hb < 8 g/dL. - **Toxicité des chimiothérapies** : digestive (nausées, vomissements, diarrhée, mucite), alopécie… → **Aucune complication immunologique** (rejet ou GVH).
Complications tardives	- **Reconstitution immunitaire lymphocytaire T retardée** (plusieurs mois) : prévention des infections opportunistes (pneumocystose (cotrimoxazole), herpesvirus (valaciclovir)). - **Effet mutagène** : risque de **myélodysplasie**, **leucémie aiguë** et **néoplasie solide 2ndr.** - Atteinte de la fertilité quasi-constante : **hypofertilité** ou **stérilité → CECOS.** - **Rechute.**

ALLO-GREFFE

= Réinjection de cellules souches hématopoïétiques d'un donneur sain pour remplacer la moelle atteinte du patient et favoriser la réponse allo-immune des cellules du donneur contre la tumeur (greffon vs leucémie)
- **Allogreffe standard** : conditionnement lourd → mortalité élevée à la phase aiguë = **30 %**
- **Allogreffe à conditionnement atténué** : chimiothérapie moins lourde permettant d'étendre l'indication aux patients > 50 ans
→ Risque plus élevé de maladie greffon contre hôte chronique (appelée GVH).

Donneur	- **Apparenté** (fratrie) : **géno-identique.** → Système poly-allélique, co-dominant, transmis en bloc **: 25 %** de probabilité/frère d'être HLA compatible. - **Sur fichier international** ou du **sang de cordon ombilical** : **phéno-identique dans l'idéal.**
Recueil des CSH	- **Prélèvement de moelle osseuse** au bloc sous AG. - **Cytaphérèse** (le plus souvent) : plus riche en lymphocytes T → risque moindre de rechute, mais risque plus élevé de GVH chronique.
Conditionnement pré-greffe	- Selon la pathologie : **chimiothérapie intensive, irradiation corporelle totale.** - Immunosuppression (limite le risque de rejet et de GVH) : **ciclosporine**, cellcept, méthotrexate.
Réinjection	- Dans les 24-48 h après la fin du conditionnement. - Le jour même du prélèvement chez le donneur.
Gestion de l'aplasie	= Période d'**aplasie prolongée** = **2 à 3 semaines en allogreffe conventionnelle.** - **Risque d'infection** plus important, notamment **fongique** : **isolement haute protection systématique** (chambre à flux laminaire, prophylaxie médicamenteuse). - Produits transfusés : **irradiés**, **CMV négatifs** si donneur et receveur négatifs.
Complications précoces	Survient dans les 100 premiers jours suivants la réinjection des CSH. - **Hématotoxicité**, avec un **risque viral** (EBV, CMV, adénovirus), **fongique** (aspergillose pulmonaire invasive, candidose) et **parasitaire** (toxoplasmose) majeur. - **Toxicité digestive** : **mucite** importante, **diarrhées**, **translocation bactérienne.** - **Cystite hémorragique** : liée à l'utilisation du cyclophosphamide, prévenue par hyperhydratation + uromitexan (chélateur d'acroléine).
Maladie veino-occlusive	= **Sténose non thrombotique des veinules intra-hépatiques** : - Triade diagnostique : **prise de poids** + **ictère** + **hépatomégalie douloureuse.** - Bilan : inversion des flux intra-hépatiques et porte (sans thrombose sus-hépatique ≠ Budd-Chiari), **cholestase ictérique, cytolyse, insuffisance hépato-cellulaire.** - Prévention : **héparine** à dose préventive. - Évolution : insuffisance hépatocellulaire, syndrome hépatorénal, défaillance multiviscérale. - TTT : arrêt des médicaments hépatotoxiques et néphrotoxiques, **défibrotide.** → **50 %** de mortalité.
GVH aiguë	= **Maladie du greffon contre l'hôte** : principale complication, dans les 100 jours - Critères de survenue : cellules immunocompétentes dans le greffon, expression d'Ag absents chez le donneur par l'hôte et immunodépression de l'hôte - Manifestation : **cholestase ictérique**, **diarrhées**, **douleur abdominale**, atteinte cutanée (**érythrodermie**, **desquamation en lambeaux**) - TTT : **corticothérapie**
Complications tardives	- **GVH chronique** (> 100 jours) : atteinte d'organes similaires à des **connectivites** ou autres **MAI** (**syndrome sec oculaire, peau sclérodermiforme, bronchiolite oblitérante**…) → Principale cause de morbidité après allogreffe : **30 %** si géno-identique, **50 %** si phéno-identique. - **Effet mutagène** : risque de **myélodysplasie**, **leucémie aiguë** ou **néoplasie solide 2ndr.** - Atteinte de la fertilité quasi-constante : **hypofertilité** ou **stérilité.** - **Risque cardiovasculaire augmenté.** - **Cataracte** (80 % des patients ayant reçu une irradiation corporelle totale). - **Lymphoprolifération maligne à EBV.** - **Rechute.**

	AUTO-GREFFE	ALLO-GREFFE
EFFET ANTITUMORAL	Cytotoxicité directe de la chimiothérapie à haute dose	Cytotoxicité directe de la chimiothérapie Cytotoxicité indirecte : allo-réactivité
SOURCES DES CSH	Patient lui-même (autologue)	Fratrie (géno-identique), donneur phéno-identique, sang de cordon
CONDITIONNEMENT	Myéloablatif	Myéloablatif Atténué
EFFETS 2NDRES	Secondaires à la chimiothérapie (aplasie, néoplasie 2ndre, mucite, stérilité…)	Secondaires à la chimiothérapie (aplasie, néoplasie 2ndre, mucite…) GVH aigu et chronique, MVO, risque cardio-vasculaire
IMMUNO-SUPPRESSEUR	**Non**	**Oui**
PRINCIPALES INDICATIONS	Hémopathies lymphoïdes (myélome, lymphome)	Hémopathies myéloïdes Hémopathies lymphoïdes multiréfractaires